

Année 1956

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

260

par
FOUBERT Marie-Thérèse, Germaine, Madeleine
Née le 29 Octobre 1925 à CRIQUETOT-L'ESNEVAL (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES EXCES OESTROGENIQUES PAR LES IMPLANTS
ET LEURS CONSEQUENCES

Président de Thèse : Professeur FUNCK-BRENTANO

Editions A. G. E. M. P.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du candidat : FOUBERT

Prénoms : Marie-Thérèse, Germaine, Madeleine

Date de soutenance :

N° d'ordre :

1

FOUBERT, Marie-Thérèse
Les excès oestrogéniques
par les implants et leurs
conséquences
PARIS Dact. In 4° 21p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

2

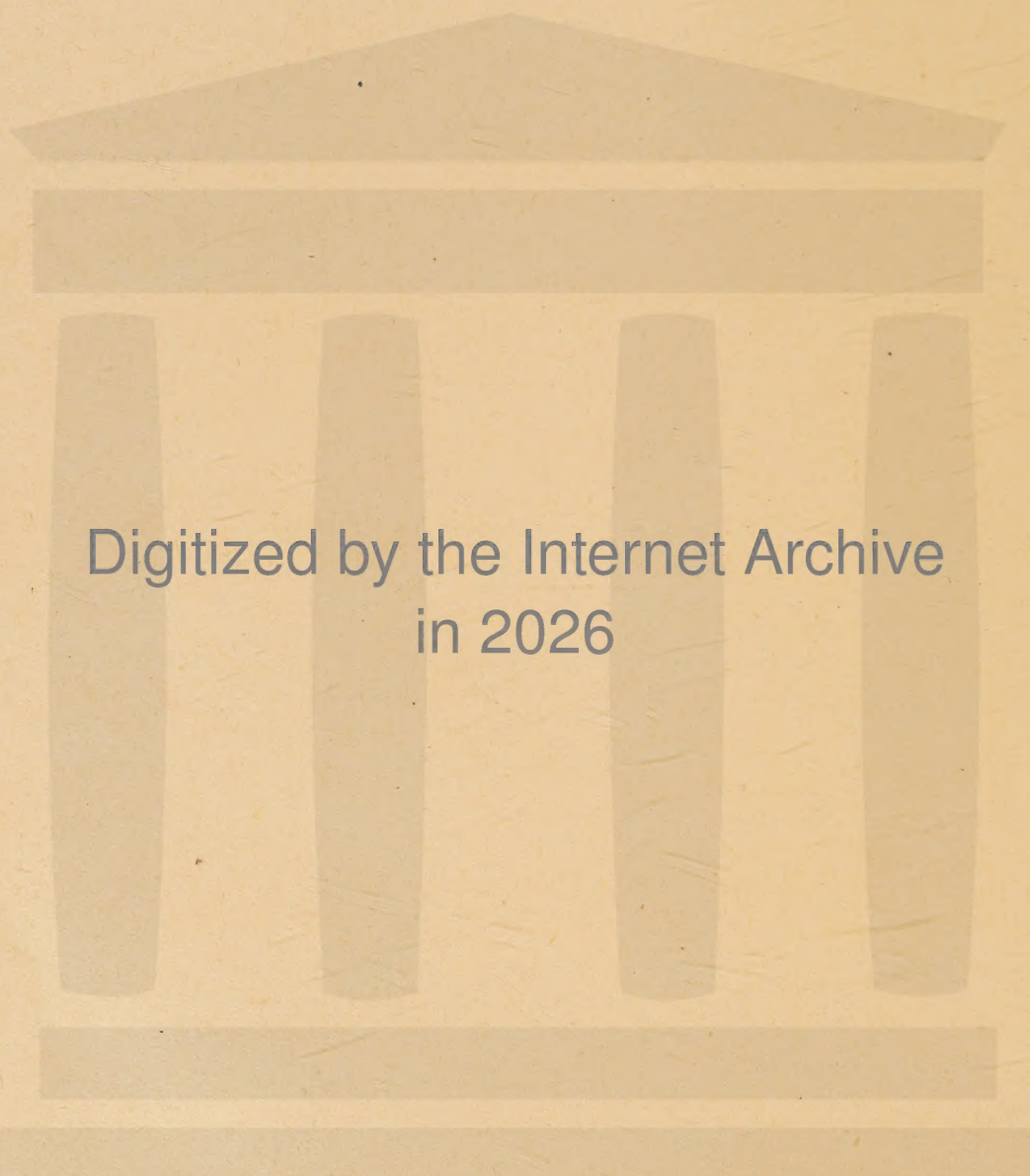
FOUBERT, Marie-Thérèse
Les excès oestrogéniques
par les implants et leurs
conséquences
PARIS Dact. In 4° 21p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

3

FOUBERT, Marie-Thérèse
Les excès oestrogéniques
par les implants et leurs
conséquences
PARIS Dact. In 4° 21p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956

4

FOUBERT, Marie-Thérèse
Les excès oestrogéniques
par les implants et leurs
conséquences
PARIS Dact. In 4° 21p.
Thèse Méd. Paris 1956
N°
Ed. A.G.E.M.P. 1956



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552424_0010

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1956

N°

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par
FOUBERT Marie-Thérèse, Germaine, Madeleine
Née le 23 Octobre 1925 à CRIQUETOT-L'ESNEVAL (Seine-Maritime)

Présentée et soutenue publiquement le :

LES EXCES OESTROGENIQUES PAR LES IMPLANTS
ET LEURS CONSEQUENCES

Président de Thèse : Professeur FUNCK-BRENTANO

Editions A. G. E. M. P.



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY
CLERC, DELBET, COUGEROT, (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE,
LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULCH,
OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
(membre de l'Institut)

ASSRSSEUR..... Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie Pathologique.....	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports...	CHAULET-BERT (P.)
Biologie Médicale.....	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale.....	HUGUENIN (R.)
Carcinologie.....	OBERLING (C.)
Chimie médicale	N....
(Hôtel-Dieu.....	PROCCQ (P.)
Cliniques (Broussais.....	DE CAUDART-D'ALLAINES (F.)
Chirurgicales (Salpêtrière.....	MONDOR (H.)
(Cochin.....	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E.)
Clinique de Chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire.....	MONOD (R)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E)
Clinique de neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D)
Clinique de Fuériculture.....	LELONG (M)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEGOS (R)
Clinique des maladies du sang.....	CHEVALLIER (P)
Clinique des maladies du système nerveux.....	ALAJOUANINE (T)
Clinique des maladies des enfants.....	DEBRE (R)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	DELAY (J)
Clinique gynécologique.....	FUNCK-BRENTANO (P)
(Hôtel-Dieu	BENARD (H)
Cliniques (Bichat.....	LAROCHE (G)
Médicales (Cochin.....	MOREAU (R)
(Broussais.....	DE GENNES (L)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L)
Clinique Médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition.....	BOULIN (L)

Clinique	(Tarnier.....	LANTUEJOUL (P)
obstétricales	(Laudolooque.....	LEVY-SOLAL (L)
	(Port-Royal.....	LACOMME (M)
Clinique ophtalmologique.....		VELTER (E)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....		AUBIN (A)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....		RICHEP (C)
Clinique psychiatrique infantile.....		HEUYER (C)
Clinique rhumatologique et sociale.....		COSTE (P)
Clinique sténatologique.....		DECHAUME (H)
Clinique thérapeutique chirurgicale.....		SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale.....		LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....		FEY (B)
Embryologie.....		GIROUD (A)
Génétique		LAMY (M)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....		MOUQUIN (M)
Histologie.....		CHAMPY (C)
Hygiène et Clinique de première enfance.....		CATHALA (J)
Hygiène et Médecine préventive.....		JOANNON (C)
Médecine du travail.....		DESCILLE (H)
Médecine Légale.....		P. EDELIEVE (R)
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....		GAILLARD (H)
Pathologie chirurgicale.....		MENEGAUX (G)
Pathologie exotique		LAVIER (C)
Pathologie expérimentale et comparée		LENECKE
Pathologie Humorale et immunologique expérimentale (Chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale.....		BARIETY (M)
Pathologie et thérapeutique générales.....		GARCIN (J)
Pédiatrie sociale.....		MARIE (J)
Pharmacologie et matière médicale.....		HAZARD (R)
Physico-Chimie médicale (Chaire à titre personnel)		DOGNON (A)
Physiologie.....		BINET (L)
Physique médicale.....		STROHL (A)
Radiologie médicale		DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....		MOULONGUET (P)
Thérapeutique.....		TURPIN (R)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

Anatomie.....	(DEBEYRE J
	(DELMAS A Pr.s.ch.
Anatomie Pathologique.....	(N...
	(GAUTHIER-VILLARS
	(Mlle P. Pr.s.ch.
	(BUSSE F
	(GOUYGOU C
Bactériologie	(PASQUELLE R
	(NEVOT A
Biologie Médicale.....	BOURLIERE F
Chimie Médicale.....	(ETTORI J Pr.s.ch.
	(JAYLE M.F. Pr.s.ch.
	(SCHAPIRA G
Dermato-Syphiligraphie.....	DUPERRAT F
Histologie.....	BULLIARD H Pr.s.ch.
	(COUJARD R
	(N...

Hydrologie.....	DEBRAY C
Hygiène.....	BOYER J (DEPARIS M)
Médecine Légale et du Travail.....	DROBERT L (GAULTIER M HADENCUE A)
Neuro-Chirurgie.....	DAVID M
Neurologie	EEZE (S. de)
Obstétrique.....	GRASSET J (LEPAGE F MAYER M MERCIER R MORIN P RAVINA J VARANCOT J)
Ophtalmologie.....	OFFRET G (DESVIGNES P)
Orthopédie.....	
Oto-Rhino-Laryngologie.....	HALPHEN E Pr.s.ch (AUBRY M MADURO R)
Parasitologie.....	BRUMPT L (CHABAUD A)
Pathologie chirurgicale.....	ABOULKER F (BAUMANN J GOSSET J HUGUIER J LAURENCE G LEGER L LORTAT-JACOB J OLIVIER CI PADOVANI P POILLEUX M ROUX M RUDLER (J.C.) VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale.....	N...
Pathologie Médicale.....	BERNARD J (BOUDIN G CASTAIGNE P COMTE M DECOURT J DOMART A DREYFUS Gilbert FAUVERT R HAMBURGER J KOURILSKY R LAMOTTE H LAROCHÉ C MILLIEZ P PEQUIGNOT H PERRAULT M RAMBERT P THIEFFRY St TURIAT J JOSEPH R (LAPLANE R N....
Pédiatrie	

Pharmacologie.....	LEVY Mlle J. Pr.s. 3.
	(CHEYMOL J.H. Pr.s.)
Physiologie.....	MARGOTON D. Pr.s. ch.
	(PARROT J.L.)
Physique Médicale.....	DJOURNO A. Pr.s. ch.
	(GOUGEROT L)
Pneumo-phthisiologie.....	KREIS B
Psychiatrie.....	BARUK H
Psychiatrie infantile.....	MICHAUX L
Stomatologie.....	CERNEA
	(CHAPUT Mme A)
Thérapeutique.....	PIERPAULT (chargé de l'enseignement)
Urologie.....	KUSS R

III - PROFESSEURS HONORAIRES
ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des Examens.

MM. BRINDEAU (A) (Obstétrique), CATELLIER (J) (Clinique Chirurgicale),
LE LORIER V (Obstétrique), VAUBESCAL (R) (Obstétrique).

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Clinique Chirurgicale.....	AMBLINE A
	PATEL J
	SICARD A
Clinique Médicale.....	BROUET G
	CACHERA R
	HAGUENEAU M Pr.s.
	MARCHAL G
	SOULIE E
Clinique Obstétricale.....	ECALLE G
Clinique Ophtalmologique.....	RENNARD G
Clinique Urologique.....	COUVELAIRE R

Secrétaire Général de la Faculté.....	MOREL J
Secrétaire	Mlle CHAINTREUIL G

Conservateur, chargé de la direction.....	Docteur HAHN A
Conservateur.....	Mlle GOICHON
Bibliothécaires.....	Milles DUMAIRE F, LE NOIR G, LITIN F, QUIEVREUX E.

Par délibération en date du 9 Déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leur auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

- A mes Parents

- A ma famille

- A Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO

Chevalier de la Légion d'Honneur

Croix de Guerre

Croix de la Résistance

Professeur à la Faculté de Paris

Chirurgien des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Chirurgie

qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous fait le grand
honneur d'en accepter la présiden-
ce.

Qu'il trouve ici l'expression de
notre profonde reconnaissance.

- A Mademoiselle le Docteur H. PALISSE

Chargée de consultation à l'Hôpital Broca

En témoignage de ma reconnaissance
pour sa constante bienveillance à
mon égard.

- A Madame le Docteur M. BASCH

Chargée de consultation à l'Hôpital Broca

Qu'elle veuille bien accepter mes
plus vifs remerciements pour l'aide
précieuse qu'elle m'a apportée ici.

I N T R O D U C T I O N

En rapportant ici des observations de malades ayant présenté des accidents après implantation d'oestrogènes, nous nous proposons de mettre en évidence les conséquences des surcharges oestrogéniques et le danger que présente ce mode d'administration : l'Implant.

Nous rappellerons tout d'abord les indications les plus fréquentes de la thérapeutique oestrogénique et les raisons qui ont semblé justifier la préférence accordée aux pellets il y a peu d'années, puis à la lumière d'observations, nous verrons les accidents déclenchés par cette médication, en insistant plus spécialement sur le danger cancérigène.

Pour conclure, nous montrerons que les oestrogènes ne doivent pas être administrés en implants mais sous une forme qui permette au médecin de pratiquer un traitement discontinu et de contrôler exactement les doses employées sans risque de surcharge.

INDICATIONS LES PLUS HABITUELLES DE L'OESTROGENOTHERAPIE

Chez la femme, la cause la plus fréquente de la thérapeutique oestrogénique est représentée par :

1°) LES TROUBLES DE LA CASTRATION consécutifs soit à la ménopause spontanée, soit à la castration chirurgicale ou radiothérapique.

Qu'il s'agisse de femmes se plaignant de bouffées de chaleur, sueurs, céphalées, bourdonnements d'oreilles, vertiges, palpitations, hyperémotivité, insomnies, troubles du caractère, ou de malades souffrant de prurit vulvaire ou d'un kraurosis vulvaire, on a essayé de les soulager par la folliculine, la chute de son taux dans l'organisme étant rendue responsable de tous ces maux.

Nombre de femmes ont été améliorées par cette hormone ovarienne dont on a étendu les indications aux :

2°) RHUMATISMES DE LA MENOPAUSE : parfois les algies de cette période réagissent favorablement aux oestrogènes, l'état général s'améliore mais les rhumatismes évolutifs inflammatoires ne sont pas sensibles à ce traitement.

Chez la femme en période d'activité génitale, on a fait appel aux oestrogènes pour traiter :

3°) LES AMENORRHEES PRIMAIRES HYPOHORMONALES

4°) L'IMMATURITE GENITALE AVEC ABSENCE DE CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

5°) LES AMENORRHEES SECONDAIRES

6°) LES METROSES DE RECEPTIVITE : l'endomètre ne réagissant pas à une incitation oestrogénique normale.

7°) LE CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME AGEE et depuis longtemps ménopausée peut être justiciable de la thérapeutique

oestrogénique comme complément du traitement chirurgical et radiothérapique. Les oestrogènes utilisés chez la femme jeune ou ménopausée depuis peu de temps n'ont apporté aucune amélioration du cancer du sein ou même ont été cause d'aggravation.

8°) Nous ne ferons que mentionner l'utilisation des oestrogènes dans le traitement de l'asthme, de l'eczéma infantile, de l'acné, de la leucémie, une telle thérapeutique s'étant révélée bien décevante dans ces cas.

9°) LE CANCER DE LA PROSTATE est l'indication qui subsiste parmi toutes celles qu'on avait d'abord posées chez l'homme : on avait en effet pensé tirer bénéfice de l'oestrogénothérapie dans la spondylite ankylosante, l'ulcère gastroduodénal, l'hémophilie, l'alopécie séborrhéique.

Nous voyons alors que, si la thérapeutique oestrogénique est maintenant limitée à des cas bien définis, il fut un temps où ses indications étaient extrêmement vastes.

LES RAISONS DE L'UTILISATION DES IMPLANTS

A la suite des expériences, en 1937, de DEANESLY et PARKES, qui introduisaient, sous la peau de rats castrés, des cristaux d'hormone desséchée afin d'obtenir une action plus durable de cette substance, la méthode des inclusions sous-cutanées fut appliquée en clinique humaine.

De prime abord, ce mode d'administration semblait n'offrir que des avantages. Pour le praticien entreprenant un traitement de longue durée, les implants, en effet, représentaient la possibilité de mettre à la disposition de l'organisme un stock hormonal qui ne serait utilisé par celui-ci qu'au fur et à mesure de ses besoins. Les pellets, faits d'une dose élevée de substance active seraient lentement résorbés, permettant d'étaler sur plusieurs mois l'action de l'hormone. D'autre part, l'efficacité semblait plus grande qu'avec les injections de fortes doses où une partie de la drogue est détruite sans avoir été utilisée.

On conçoit donc que le thérapeute soucieux d'obtenir une meilleure utilisation des oestrogènes, une imprégnation régulière et prolongée de l'organisme dans des conditions se rapprochant du fonctionnement glandulaire normal, et préoccupé d'éviter aux malades des injections répétées et coûteuses, ou les troubles digestifs consécutifs à l'administration orale, ait fait confiance aux implantations.

L'inclusion de comprimés hormonaux est d'ailleurs facile à réaliser. C'est un acte de petite chirurgie, nécessitant une très bonne asepsie et l'anesthésie locale de la zone choisie : région sus-pubienne ou fosse iliaque. Après une petite incision au bistouri, on ménage des logettes dans le tissu cellulaire sous-cutané en le dissociant à l'aide d'une sonde cannelée. Les comprimés sont alors introduits chacun dans une logette au moyen d'une pince de Kocher, puis on réunit les deux lèvres de l'incision par une ou deux agrafes.

Par cette seule petite intervention, les malades allaient donc être libérés pour plusieurs mois de toute sujétion à une administration médicamenteuse et voir leur état s'améliorer sous l'effet des pellets.

Malheureusement, les Implants n'ont pas été sans présenter de graves inconvénients, ainsi que nous allons le voir dans les observations qui suivent.

OBSERVATIONS DE MALADES AYANT PRESENTE DES ACCIDENTS

A LA SUITE D'IMPLANTS OESTROGENIQUES.

Les trois premières observations m'ont été communiquées par Mademoiselle le Docteur H. PALISSE, à qui j'exprime ma bien vive gratitude pour m'avoir accueillie à ses consultations et fait bénéficier de ses précieux enseignements.

Observation I : Madame Vu... 38 ans

a subi, il y a seize ans, une hystérectomie subtotale pour Salpingite et Métrite. Par la suite, elle fut traitée par le Benzogynœstryl à Img, à raison de 2 injections par semaine, très bien tolérées.

En Janvier 1950, la malade présente des signes de vieillissement, fatigue, perte de mémoire, augmentation de poids. Pour ces raisons, on lui plante un pellet de 20 mg de Gynœstryl.

A la suite de cette implantation, le sein droit augmente subitement de volume et devient douloureux. Des algies abdomino-pelviennes se manifestent et Madame Vu... grossit de 5 kilos en 3 mois.

Quelques temps après, un polype apparaît à l'orifice du col et une hémorragie qui persiste six semaines se produit par le col restant.

L'ablation du polype et un curetage de l'endocol révèlent une muqueuse hyperplasique avec de nombreuses mitoses non suspectes.

Un frottis vaginal fait en 1951 montre une hyperfolliculinie avec 90 % de cellules éosinophiles.

Traitée par l'Acétostérandryl 10 tous les cinq jours pendant deux mois, la malade n'a plus présenté aucun saignement et le sein droit est devenu moins douloureux. Un traitement d'entretien par l'Acétostérandryl un mois sur trois a été suffisant pour obtenir un bon état général.

Revue en 1954, la malade ne souffre plus de son sein.

Observation II : Mademoiselle L... 63 ans

en 1949, Mademoiselle L... souffrant de rhumatismes lom-

baires, va consulter à l'Hôpital Saint-Antoine où on lui fait l'implantation d'un pellet de Gynocstryl.

Le jour même, Mademoiselle L... ressent un malaise général : tête lourde, gonflement du cou, gonflement abdomino-pelvien, excitabilité, démarche nerveuse et rapide. Ses yeux sont injectés de sang.

Apparaissent alors des pertes utérines comparables à des règles tout d'abord, puis des hémorragies très abondantes qui persistent deux mois, ne cédant pas à l'administration de Lutogyl à forte dose.

Seul, l'Acétostérandryl 40 prescrit par le Docteur PAUSSE a pu arrêter ce flux.

La malade n'a pas constaté d'amélioration de ses douleurs lombaires et a été très fatiguée par ses hémorragies.

Observation III : Madame A... 42 ans

subit en 1951 une hystérectomie subtotale pour fibrome. Une implantation de 20 mg de Gynocstryl fut faite cinq mois après pour bouffées de chaleur importantes et répétées.

Par le col restant survinrent des hémorragies qui durèrent deux mois. Elles ne furent pas influencées par le Proluton. Seul l'Acétostérandryl 40 parvint peu à peu à arrêter ces hémorragies.

Les deux observations suivantes m'ont été confiées par Madame le Docteur BASCH, à qui je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance pour la grande bienveillance qu'elle m'a témoignée.

Observation IV : Madame Cha... 52 ans

ménopausée à 46 ans

A la suite de troubles sympathiques : nausées, bouffées de chaleur, crises d'angoisse, douleurs dans le bras droit, Madame Cha... consulte le Docteur X en Août 1951. Celui-ci pratique l'inclusion sous-cutanée de trois pellets de Gynocstryl (60 mg).

Vers la mi-Septembre, apparaissent des métrorragies

d'abord irrégulières, tous les 2 ou 3 jours, puis permanentes à partir du 7 Janvier 1952.

Les bouffées de chaleur ont cessé ; par contre, les douleurs dans le bras droit sont plus intenses depuis les implants.

Le 19 Janvier 1952, Madame Cha... consulte le Docteur BASCH qui trouve à l'examen un utérus un peu gros, mais régulier.

L'ablation des pellets faite quelques jours après supprime complètement les métrorragies.

Une hystérosalpingographie, en date du 30 Février montre une image d'hyperplasie muqueuse diffuse.

Observation V : Madame Si... 53 ans

Ménopausée à 43 ans, Madame Si... a été soignée de 43 à 47 ans pour troubles ménopausiques par deux injections mensuelles de 1 mg de Benzogynoceryl.

En 1947, Tuberculose pulmonaire avec caverne du sommet gauche et Bk dans les crachats. Après une cure sanatoriumale tout s'arrange.

En 1951, Madame Si... consulte un endocrinologue qui trouve une atrésie du vagin.

Des frottis vaginaux montrent à cette époque 20 % d'acidophilie.

Le 23 Novembre 1951, la malade reçoit en implants :
40 mg de Benzoate d'oestradiol,
200 mg de Testostérone
200 mg de Progestérone
100 mg de Désoxycorticostérone

Madame Si... est améliorée subjectivement mais des métrorragies importantes surviennent:

- du 11 au 25 Janvier 1952
- du 12 au 15 Février "
- du 26 au 28 Février "
- du 16 au 26 Mars "
- etc...

En 4 jours, elle reçoit 150 mg de Stérandryl en

injections intra-musculaires. Malgré ce traitement, les métrorragies continuent notamment en Février et Mars 1953.

Des Frottis vaginaux montrent, en Janvier 1953 :

- un index de pycnose à 70 %
- un index d'acidophilie à 30 %

En Mars 1953 :

- index de pycnose 30 %

Une biopsie de l'endomètre montre une hyperplasie

Le 4 Juillet 1953, la malade consulte le Docteur BASCH. Les frottis vaginaux montrent à cette date :

- un index de pycnose de 90 %
- un index d'acidophilie de 30 %

L'hystérographie montre une grande cavité utérine avec une image lacunaire du fond et une autre de l'isthme ; ces images correspondent à une hyperplasie polypoidé.

La malade est adressée à un chirurgien pour curetage.

Revue en Décembre 1953, elle ne présente plus de métrorragies et l'utérus est de volume normal.

ETUDE DES ACCIDENTS ENTRAINES PAR LES IMPLANTS OESTROGENIQUES

Des observations qui précèdent, nous pouvons déduire que l'accident le plus fréquent et le plus sérieux entraîné par les implants de Gynocestryl est représenté par les hémorragies.

1°) LES HÉMORRAGIES.-

Si ces hémorragies génitales prennent parfois au début, l'aspect de menstruations apparaissant à intervalles irréguliers, ainsi que nous l'avons constaté dans les observations II, IV et V, elles se présentent souvent sous forme de métrorragies importantes et prolongées, survenant soit d'emblée, soit après de pseudo-règles. Elles sont sous la dépendance de l'hyperplasie muqueuse vérifiée dans trois des observations précédentes et se produisent aussi bien chez des femmes ménopausées depuis longtemps, que chez des malades ayant subi une hystérectomie subtotale.

Le traitement en est délicat : l'on ne parvient pas toujours à faire l'ablation des pellets responsables et l'administration de Progestérone semble complètement inopérante (obs. II et III)

Il faut d'ailleurs remarquer que la Progestérone implantée en même temps que le Benzoate d'oestradiol dans l'observation V, afin de prévenir les accidents hémorragiques n'a pas empêché leur apparition. Les Androgènes ont donné de bons résultats dans les trois premiers cas, mais dans l'observation IV, bien qu'administrés en Implants en même temps que les Oestrogènes et l'hormone lutéinique, ils n'ont pu éviter la survenue d'hémorragies et, de plus, les 150 mg de Stérandryl injectés en quatre jours pour arrêter le flux de sang, l'ont été en vain. Seul le curetage a fait cesser les métrorragies.

Si, dans les observations précédentes, les hémorragies ont pu être jugulées par l'ablation des pellets, ou l'administration d'Androgènes, ou encore par un curetage, nous ne saurions oublier qu'il a parfois fallu procéder à des transfusions pour pallier la déperdition sanguine, ni que certaines hémorragies abondantes et prolongées ont nécessité l'Hystérectomie. M. P. WEILL et R. SICHERE ont eu recours à cette solution dans un cas, R. BOURG également.

2°) L'HYPERPLASIE DE L'ENDOMETRE ET LES POLYPPES.-

Conséquence de l'hyperoestrogénie due aux implants l'apparition d'une hyperplasie muqueuse et de polypes a été vérifiée dans les observations I, IV et V.

L'endomètre, sous l'effet de la forte stimulation folliculinique, s'épaissit ; les glandes se multiplient allant jusqu'à présenter des dilatations kystiques, les capillaires sont nombreux et gorgés de sang.

Expérimentalement, J. DUCUING, P. GUIHEM et C. BIMES ont constaté que l'hyperplasie endométriale est une manifestation précoce d'hyperfolliculinie, ne persistant pas quand la stimulation se prolonge. En injectant du Benzogynœstryl à des cobayes femelles, ils observent au début une hyperplasie simple de l'endomètre, puis, un peu plus tard, une hyperplasie glandulo-kystique, la muqueuse devenant atrophique chez les animaux traités durant au moins vingt semaines consécutives. Des tumeurs fibreuses apparaissent plus tardivement. L'hyperplasie glandulo-kystique n'est donc pas un témoin constant de l'hyperfolliculinie mais seulement le premier stade des réactions utérines à la stimulation folliculinique.

En effet, LACASSAGNE a provoqué par oestrogénothérapie forte pendant vingt huit mois, le développement du fibrome chez la lapine.

De son côté R. MORICARD a déterminé la formation de petits fibromes chez le cobaye femelle, par implantation cristalline de 50 mg d'Oestradiol résorbé en huit semaines. Il a de plus observé des réponses différentes selon la nature de la substance utilisée : le Stilboestrol entraînant une hyperplasie kystique de l'endomètre, alors que le Dipropionate de dihydroxyphénylhexane provoquait la formation de fibromes utérins.

Résponsables d'hyperplasie glandulo-kystique chez l'animal, les oestrogènes sont également à l'origine de fibromes qui régressent, comme l'a montré LIPCHUTZ, lorsqu'on suspend les injections d'Oestradiol.

Ces faits sont à rapprocher des observations faites par WITHERSPOON en clinique humaine : chez quarante quatre femmes venues le consulter pour troubles des règles il constata une hyperplasie glandulo-kystique, à l'examen histologique des débris ramonés par le curetage. Chez aucune de ces malades, l'examen clinique et, pour vingt

d'entre elles, la laparotomie, n'a montré de fibrome. Or, à des intervalles variant de un à treize ans après le curetage, ces femmes ont dû subir une hystérectomie pour fibrome, et WITHERSPOON constata la présence chez les quarante quatre patientes, de multiples kystes folliculaires ovariens, responsables de la stimulation oestrogénique excessive.

On accuse donc l'hyperoestrogénie d'entraîner :

- l'hyperplasie polypoïde, celle-ci entretenant les hémorragies et justifiant le curetage.

- le fibrome utérin.

Mais, grief plus grave, qui ne doit faire employer les oestrogènes qu'avec beaucoup de prudence, on les soupçonne de prédisposer au cancer du corps utérin.

E. NOVAK et E. YUI considèrent, en effet, l'hyperplasie endométriale post-ménopausique comme une lésion pré-cancéreuse qui précède et accompagne très souvent l'adénocarcinome corporeal.

3°) L'HYDROLIPOPEXIE.-

A la suite de l'implantation de Gynöestryl, la malade de l'observation I a présenté une augmentation de poids de 5 Kilos en peu de temps et la patiente de l'observation II s'est plainte d'une sensation de gonflement de la région abdomino-pelvienne.

Ces phénomènes semblent liés à une rétention du chlorure de sodium ainsi que le prouvent les bons résultats obtenus par le régime déchloruré chez les femmes sujettes à de tels troubles en phase pré-menstruelle : la restriction chlorurée sodique entraîne alors une chute pondérale et une augmentation de la diurèse.

Selon ALBEAUX-FERNET, cette action hydratante des oestrogènes s'exercerait par l'intermédiaire de l'hypophyse :

- d'une part en provoquant une hyperproduction de Corticotrophine qui, stimulant le cortex surrénal, favoriserait l'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale de l'eau

- d'autre part, en déterminant une élévation du taux du facteur anti-diurétique hypophysaire.

LLOYD et LOBOTSKY ont, en effet, constaté une augmentation des corticostéroïdes urinaires et ont également

trouvé des taux élevés de principe anti-diurétique dans le sérum de certaines femmes en phase pré-menstruelle.

Le danger de rétention des liquides extra-cellulaires doit donc imposer la modération dans l'emploi des oestrogènes : leur prescription intempestive pouvant entraîner une défaillance cardiaque chez les femmes âgées hypertendues.

4°) LA MASTOSE.-

Cette maladie du sein "ni tumorale ni infectieuse" est de toute évidence, dans l'observation I, la conséquence de l'hyperoestrogénie. La malade constate, en effet, une rapide augmentation du sein droit qui devient douloureux : c'est dans ce cas, la première des manifestations pathologiques faisant suite à l'implantation de Gynöestryl.

Cette action sur le sein ne nous étonne pas, car ALLEN et DOISY ont montré expérimentalement que, chez la rate castrée, les injections de Folliculine provoquent une hypertrophie des glandes mammaires et de leurs canaux galactophores.

Par ailleurs, AUCHINCLOSS et HAAGENSEN ont procédé à l'examen histologique de tissu mammaire chez trois femmes qui, après oestrogénothérapie, présentèrent une hypertrophie des seins. Dans un cas ils ne trouvèrent qu'une dilatation des canaux galactophores dont certains prenaient un aspect kystique et d'autres par endroits étaient le siège d'une prolifération intracanaliculaire. De ces observations ils ont conclu à la similitude des effets entraînés par les oestrogènes au niveau des glandes mammaires tant chez l'être humain que chez la souris, bien que la prolifération intra-canaliculaire soit rare chez cet animal.

On a de plus, souvent constaté l'action bénéfique de l'hormone mâle sur le gonflement des seins, ainsi qu'on peut le vérifier dans l'observation I.

L'influence des oestrogènes sur les glandes mammaires est encore mise en évidence chez l'homme atteint de cancer de la prostate et traité par l'hormone folliculaire : celle-ci détermine l'apparition de gynécomastie.

Il semble donc bien que le syndrome prémenstruel de tension douloureuse des seins soit à rapporter à l'hyperfolliculinie.

D'ailleurs, E. Pollosson, J. Mathieu et P. Haour ont trouvé, chez dix huit malades atteintes de ce syndrome, des frottis vaginaux montrant un index Kariopycnotique et un index acidophile anormalement élevés dans les jours qui précèdent et suivent les règles. Dans ce cas, il peut s'agir d'hyperfolliculinie absolue par excès d'hormone folliculaire, ou relative par déficit en Progestérone.

L'action oestrogénique paraît s'exercer sur le récepteur mammaire, par l'intermédiaire d'une stimuline hypophysaire car l'expérimentation montre que la Folliculine est sans effet sur la mamelle atrophiée par hypophysectomie.

Il semble également qu'un facteur local de sensibilité à l'hormone intervienne. En effet, chez notre malade, seul le sein droit a réagi à la surcharge oestrogénique. On peut se demander s'il ne fut pas antérieurement atteint par une affection chronique ou s'il n'était pas le siège de Kystes : toute anomalie locale étant susceptible d'augmenter la réceptivité de la glande à l'hyperfolliculinie.

Quoi qu'il en soit, les altérations kystiques du sein telles qu'en provoquent les oestrogènes, prédisposent au cancer ainsi qu'il ressort des observations de P. et M. GUERIN qui estiment que dix pour cent des mastoses se cancérisent.

5°) TROUBLES NEURO-PSYCHIQUES.-

Si les oestrogènes peuvent déterminer des troubles psychiques, seule la malade de l'observation II a signalé qu'après implantation, elle était excitée et, fait inhabituel chez cette femme de 63 ans souffrant de rhumatismes lombaires, elle avait une démarche nerveuse et rapide. Ces manifestations, peu graves, lui parurent bien secondaires, comparativement aux phénomènes hémorragiques qui survinrent par la suite.

ACTION CANCERIGENE DES OESTROGENES

Il est un danger des oestrogènes sur lequel nous voudrions insister : c'est le rôle qu'ils jouent dans la genèse du cancer.

Nous n'avons pas eu à déplorer semblable accident dans les observations rapportées plus haut, mais les Implants peuvent réaliser les conditions favorables à l'apparition du cancer : résorbés rapidement ils entraînent la libération de quantités élevées d'hormone dans l'organisme ; agissant plus lentement, ils stimulent de façon continue et pour une longue durée, les organes-cibles, alors que, physiologiquement, l'action de la Folliculine est périodique. Dans les deux cas, l'hyperstimulation peut aboutir à un trouble définitif de la division cellulaire.

Dans le domaine expérimental, cette influence cancérigène des oestrogènes est bien démontrée. En effet, le carcinome mammaire n'apparaît pas chez les souris mâles de lignée prédisposée et la castration des jeunes femelles empêche le développement ultérieur du cancer.

Par contre, l'implantation d'un ovaire chez le mâle provoque la formation de l'adéno-carcinome ; de même que les injections d'oestrone à des femelles de souche cancéreuse en favorisent l'apparition plus précoce et chez un plus grand nombre d'animaux, tandis que les mâles de lignée indemne sont à leur tour atteints de tumeurs malignes à la suite de telles injections.

Des cancers mammaires et de la sphère génitale ont également été obtenus chez des rates spontanément peu sensibles à ces affections, par injections de Folliculine longtemps répétées.

Dans l'espèce humaine, il existe des phénomènes comparables à ceux qu'on observe expérimentalement chez les animaux :

On connaît la rareté du cancer du sein chez l'homme ; sa très faible fréquence chez les femmes castrées jeunes, et les poussées qu'il subit en phase pré-menstruelle chez la malade ayant ses ovaires. Ces faits sont en faveur du rôle joué par l'hormone folliculaire dans la cancérogénèse. Mais il faut aussi remarquer l'influence favorable de la castration et des Androgènes sur les métastases vertébrales du carcinome mammaire de la femme jeune.

Par ailleurs, Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO, Messieurs H. ROBERT et J. de BRUX ont souligné la fréquence du cancer du sein chez les hyperfolliculiniques, en particulier chez les malades porteuses d'un fibrome utérin. Après avoir rapporté trois observations où la coexistence de ces lésions a été constatée, les auteurs concluent :

"Lorsque deux affections aussi diverses par leur anatomie pathologique et par leur pronostic, relèvent d'une même cause pathogénique essentielle, il est logique de rejeter le concept facile de la coïncidence pour adopter celui de la double réponse".

Considérant maintenant la question de l'adéno-cancer du corps utérin, nous rappellerons :

- 1°) Que cette affection maligne ne survient pas chez la femme ayant subi une ovariectomie bilatérale, avant la ménopause.
- 2°) Qu'elle est fréquente chez les malades atteintes de tumeurs de la thèque ou de la granulosa, qui élaborent de l'hormone folliculaire en excès.
- 3°) Qu'on observe souvent une hyperplasie glandulo-kystique associée ou encore un fibrome.

Un certain nombre d'observations ont, de plus, été publiées, relatant la survenue après oestrogénothérapie forte ou prolongée, d'un cancer du sein chez l'homme ou chez la femme, ou d'un cancer du corps utérin. Ces faits mettent en valeur l'influence cancérigène des surcharges oestrogéniques en certaines circonstances.

Nous allons maintenant passer en revue quelques unes de ces observations, tout d'abord en ce qui concerne l'apparition de l'adéno-cancer du corps utérin.

- En 1945, J.S. HENRY rapporte deux observations de femmes qui, après avoir reçu des oestrogènes pendant trois ans pour troubles sympathiques de la ménopause, ont présenté un cancer du corps utérin. Environ 1.100 mg. de Stilboestrol ont été administrés à l'une d'elles et l'autre a été traitée par de fortes doses dont on ne connaît pas le total. L'auteur soupçonne la thérapeutique hormonale prolongée d'avoir provoqué les lésions malignes de l'endomètre.

- En 1946, FREMONT-SMITH et MEIGS signalent le cas d'une femme chez qui un cancer corporel est apparu alors qu'elle était soignée par les oestrogènes depuis huit ans pour asthme et troubles ménopausiques. Elle a reçu, durant cette période :

- 392 mg de Benzoate d'Oestradiol
- 1085 mg de Sulfate d'Oestrone
- 18 mg de Diéthylstilboestrol

La stimulation de l'utérus et du sein par les oestrogènes serait, pour ces auteurs, un des facteurs déclenchant les proliférations malignes au niveau de ces organes.

- GUSBERG, en 1947, publie les observations de cinq femmes chez qui est apparu un cancer du corps utérin après oestrogénothérapie prolongée pendant une durée moyenne de six années. Il insiste sur l'aspect histologique de l'endomètre où des zones d'hyperplasie voisinent avec des foyers de lésions malignes, le tout donnant l'impression d'un tissu qui, stimulé dans son ensemble, a répondu plus intensément en quelques aires.

Ce même auteur rapporte aussi trois cas de cancer de l'endomètre et un cas d'adénocarcinome de l'ovaire développé sur endométriose, dont la thérapeutique oestrogénique paraît avoir hâté l'évolution.

- STOKES et E. MALCOLM, en 1948, mettent en garde contre l'administration prolongée de petites doses d'oestrogènes car ils ont observé l'apparition d'un adéno-cancer corporel chez une femme traitée durant vingt et un mois à l'aide de 470 prises de 0,1 mg de Stilboestrol.

- En 1949, A. VASS rapporte deux cas de cancer du fond utérin survenu après oestrogénothérapie :

1°) L'un chez une femme qui, en onze ans, reçut 1850 mg d'oestrone, 600 mg de Benzoate d'Oestradiol et 50 mg de Stilboestrol.

2°) L'autre semble s'être développé plus rapidement, à la suite de la thérapeutique hormonale.

- A. IORRIAUX, P. GAUTIER et J. DEVAMBEZ communiquent à la Société de Médecine du Nord, en 1951, l'observation d'une malade qui, ayant été traitée par radiothérapie pour Fibrome à 47 ans, a reçu douze ans après, de très fortes doses d'oestrogènes pour obésité. Au bout d'un an et demi, des métrorragies contraignent à pratiquer l'hystérectomie :

il y a, au niveau du fond utérin, un cancer et un fibrome sous-jacent.

- En 1952, H. RIEM et P. STOLL rapportent le cas d'un cancer du corps utérin, développé chez une femme traitée depuis dix-sept ans, par divers oestrogènes pour règles irrégulières.

- E.I. JENSEN, en 1953, publie le résultat de ses études concernant cent cinq cas de cancer de l'endomètre et souligne que seize des malades ont reçu un traitement continu par les oestrogènes pendant une durée moyenne de six ans et demi, avant de présenter des lésions malignes.

Il insiste sur le rôle joué par l'hormone folliculaire dans le développement de l'adéno-cancer corporel, car il a constaté la fréquence de l'hyperplasie glandulokystique dans ces cas et aussi la survenue généralement tardive de la ménopause chez ces femmes.

- En 1953 également, R. FOURG relate le cas d'une malade porteuse d'un cancer corporel non diagnostiqué, et chez qui une implantation d'oestrogènes a provoqué l'apparition rapide de métastases.

Nous pouvons donc constater que la survenue d'un cancer du corps utérin est loin d'être exceptionnelle après traitement prolongé par l'hormone folliculaire et que, d'autre part, l'évolution d'une tumeur maligne préexistante de la sphère génitale risque fort d'être aggravée par cette thérapeutique.

C'est d'ailleurs parce que les oestrogènes ont provoqué de nombreuses aggravations du cancer du sein chez la femme jeune, qu'ils sont maintenant proscrits de l'arsenal thérapeutique en pareil cas. Il existe, de plus, des observations de tumeurs malignes des glandes mammaires, survenues après oestrogénothérapie.

- C'est ainsi que ALLABEN et OWEN en ont rapporté un cas en 1939 : une femme récemment ménopausée a reçu, pour fatigue et hypotension, de petites doses d'oestrogènes d'une façon régulière, pendant un an. Un cancer du sein droit s'est alors manifesté chez cette malade, n'ayant aucun antécédent héréditaire d'adéno-carcinome mammaire.

- AUCHINCLOSS et HAAGENSEN en 1940, pratiquent une mammectomie gauche pour tumeur maligne, survenue chez une femme soignée depuis deux ans et trois mois par le Benzoate d'Oestradiol pour troubles ménopausiques. Ils pensent qu'une telle médication a contribué à faire

apparaître le cancer du sein chez cette malade héréditairement prédisposée. Histologiquement, il s'agit d'un cancer bien différencié, s'accompagnant d'images semblables à celles que les oestrogènes engendrent au niveau des glandes mammaires de femmes non cancéreuses : dilatation kystique des canaux galactophores et prolifération intra-canaliculaire.

- PARSONS et MAC CALL, en 1941, ont publié l'observation d'une femme ayant présenté un adéno-cancer du sein droit après avoir reçu un traitement oestrogénique pendant quatre ans.

- L'observation rapportée par Monsieur le Professeur RUDIER en 1948, met l'accent sur le danger de grosses doses d'oestrogènes, administrées en peu de temps.

En effet, une malade ayant reçu cinq grammes de Benzogyncestryl en trois mois pour troubles des règles, vint le consulter :

Elle était porteuse d'un cancer du sein, dont l'examen histologique après exérèse, faisait penser à la dégénérescence d'une lésion scléro-kystique. De plus, un fibrome utérin fut découvert au cours de la castration chirurgicale. Ce cas illustre de façon pratiquement expérimentale le phénomène de "double réponse" à la stimulation oestrogénique, sur lequel a insisté Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO.

- MAZABRAUD, en 1953, a publié l'observation d'une femme de 42 ans traitée pour coxarthrose, par de petites doses de Cycladiène pendant trois mois. Un cancer du sein gauche est apparu chez cette malade dès le mois suivant.

- En 1954, R.S. FINCKLER a observé la survenue d'un cancer du sein chez une femme soumise à une oestrogénothérapie à fortes doses durant les treize années précédentes, pour troubles engendrés par un adénome hypophysaire radio-résistant.

Des cas de cancer du sein développé chez l'homme après traitement par les oestrogènes pour cancer de la prostate, de la vessie, ou pour adénome prostatique, ont également été publiés.

Il nous semble donc indiscutable que les oestrogènes puissent, dans certaines circonstances, provoquer le développement d'un cancer du corps utérin ou du sein chez la femme, ou d'un cancer mammaire chez l'homme.

Le risque de cancérogénèse sera d'autant plus grand que l'oestrogénothérapie s'adressera à des malades issus d'une famille cancéreuse ou à des femmes porteuses d'une mastose ou d'altérations de l'endomètre.

Cependant, même chez des malades non prédisposées au cancer, l'usage excessif des oestrogènes, soit en quantité, soit en durée, peut favoriser l'apparition de tumeurs malignes au niveau des organes récepteurs, en y déterminant des lésions hyperplasiques et kystiques, susceptibles de dégénérer par la suite. Cela explique que le cancer puisse survenir tardivement, alors que tout traitement par l'hormone folliculaire est interrompu depuis longtemps : il existe en effet une période de latence entre le moment où s'exerce l'hyperstimulation oestrogénique et celui où le cancer devient décelable.

Ainsi, en apportant à l'organisme une surcharge oestrogénique tant par la quantité que par la durée d'action, les Implants peuvent engendrer le cancer.

CONCLUSIONS

- 1°) LES IMPLANTS OESTROGENIQUES DOIVENT ETRE CONSIDERES COMME DANGEREUX PAR L'HYPEROESTROGENIE MASSIVE OU PROLONGEE QU'ILS DETERMINENT.
- 2°) LES IMPLANTS SONT RESPONSABLES DE NOMBREUX ACCIDENTS.

Nous avons vu qu'ils entraînent très souvent des METORRAGIES importantes par leur répétition et leur abondance, posant parfois de délicats problèmes thérapeutiques.

Au niveau de l'utérus, ils provoquent la formation d'une HYPERPLASIE MUQUEUSE et de POLYPPES et peuvent, à plus longue échéance, engendrer le FIBROME ou le développement d'un CANCER CORPOREAL.

Ils favorisent la constitution d'une obésité par HYDROLIPOPEXIE et nous savons la rétention d'eau susceptible de déterminer une défaillance cardiaque chez la femme âgée hypertendue.

Les GLANDES MAMMAIRES sous leur action, subissent des ALTERATIONS HYPERPLASIQUES et KYSTIQUES, remaniements très favorables à la DEGENERESCENCE MALIGN.

Les accidents précédemment cités et surtout le danger de CANCERIGENESE au niveau des organes réceptifs à la Folliculine, doivent faire considérer les Implants oestrogéniques comme dangereux, aussi bien chez la femme ayant son utérus, que chez celle qui a subi une hystérectomie.

- 3°) L'OESTROGENOTHERAPIE NE SERA UTILISEE QUE LORSQU'ELLE EST FORMELLEMENT INDIQUEE.

On emploiera alors, à doses modérées, un oestrogène actif par voie buccale ou en injections, de manière à suspendre le traitement dès qu'on le jugera bon. Cette oestrogénotherapie, périodiquement interrompue, ne devra pas être de longue durée.

4°) QUANT AUX IMPLANTS, IL NOUS PARAÎT NECESSAIRE DE
LES PROSCRIRE COMPLETEMENT DE LA THERAPEUTIQUE,

leur emploi entraînant trop souvent des accidents
par surcharge dont il importe de ne pas faire courir le
risque aux malades.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur FUNCK-BRENTANO

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris;

Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

ABRAMSON W. et WARSHAWSKY H. "Cancer of the breast in the male secondary to estrogenic administration". J. UROLOGY 59 p. 76, Janvier 1948.

ALBACHARY CL. et PARDON N. "Thérapeutiques hormonales dangereuses".

AIBEAUX-FERNET M. et COLLAB. "L'annéc endocrinologique" 6ème annéc 1954.

ALLABEN G.R., OWEN S.L. "Adenocarcinoma of the breast coincidental with strenuous endocrine therapy". J.A.M.A. 112 p. 1933 - 1939.

AUCHINCLOSS et HAAGENSEN "Cancer of the breast possibly induced by estrogenic substance". J.A.M.A.-114 B. p. 1517 1940.

AZERAD E. "L'implantation de comprimés hormonaux en thérapeutique. Indications et résultats". REV. Méd. Franç. Janv. 1947.

BENABEN B. "De quelques aspects de l'endocrinologie ovarienne". Thèse Paris 1953, n° 172 dact.

BORY R. "Les Mastoses" Gaz. Méd. de France 1953 n° 11.

BORY R. et PARDON N. "Etude critique de l'Hyperfolliculie". Gyn. et Obst. 51 p. 450 - 1952.

BOURG R. "Syndrome tardif d'oestrogénisation abusive". Brux. Méd. 18 Oct. 1953 - p. 2113.

CAMPBELL et CUMMINS "Metastases simulating mammary cancer, in prostatic carcinoma under estrogenic therapy". Cancer t. 4 p. 303 - Mars 1951.

CHIMORRO A. "Le role des hormones stéroïdes dans la croissance normale et pathologique de la glande mammaire". Ciba Found. Coll. on Endocr. 1 p. 87. - 1952.

CLAISSE M.R. et Mlle DAYMIS "Tumeur mammaire d'évolution rapide au cours du traitement d'un cancer de la prostate par les oestrogènes de synthèse". Sté Méd. des Hôpit. de Paris 12 Oct. 1951 p. 1137.

CLINET M. "Contribution à l'étude du traitement du cancer de la prostate par le Diéthylstilboestrol". Thèse Bordeaux 1946-47 n° 85 Imp.

CORBETT et ABRAMS "Bilateral carcinoma of the male breasts associated with prolonged stilbestrol therapy for carcinoma of the prostate" J. UROLOGY 64 - p. 337 - Tout 1950.

DAILLIEZ P. "De quelques notions récentes sur les hormones ovariennes". Thèse Paris 1954 n° 511 dact.

D'ARGENT M. et MAYER M. "De l'influence de la castration dans l'apparition du cancer du sein chez la femme". Ann. d'Endocr. 10 p. 107.

D'ARGENT M. et PAPILLON P. "Résultats de 3 ans d'expérience du traitement des formes avancées du cancer du sein par les oestrogènes de synthèse". Bullet. Ass. Franç. pour l'Etude du Cancer 1951, C.38 n° 4 p. 353.

D'ARGET R. "Epithélioma bilatéral de la glande mammaire à la suite de l'emploi prolongé d'un oestrogène de synthèse dans le traitement d'un cancer prostatique". Ass. Franç. d'Urologie Procès verbaux 1946 - p. 405.

DEANESLY et PARKES "Further experiments on administration of hormones by subcutaneous implantation of tablets". Lancet 2 p. 606 - 10 Sept. 1938.

DE GENNES L. "Le traitement des Insuffisances endocriniennes par les implants sous-cutanés de comprimés d'hormones". Annales d'Endocr. t. 5 n° 1 - 1944.

DUCUING J., GUIIHEM P., C. BIMES "Considérations sur le rôle de l'hyperfolliculinisme dans la pathogénie du fibrome utérin". Gyn. et Obst. 45 p. 137 - 1946.

ENTZ F.H. "Probable metastatic carcinoma of the male breast following Stilbestrol therapy". J. Urology 59 p. 1203 - Juin 1948.

EYMAS A. "Thérapeutique du cancer du sein par les hormones sexuelles" Thèse Lyon 1951-52 n° 68 Imp.

FINKLER R.S. "Sex steroids and cancer" J.A.M. Women's Ass. t 9 - Janv. 1954.

FREMONT-SMITH, MEIGS "Cancer of endometrium and prolonged estrogen therapy" J.A.M.A. 131 p. 805 - Juil. 1946.

FUNCK-BRENTANO P., ROBERT H. et J. DE BRUX "Cancer du sein et fibrome de l'utérus". Actualités Gynécologiques 1953 p. 453.

GARDINI G.F. "Ginecomastia con degenerazione cancerigena in prostatico doppio trattamento estrogeno". Oncologia 1 p. 129 - 1948.

GUERIN P. et M. "La cancérisation des Mastoses". Bull. de l'Ass. Franç. pour l'étude du Cancer 1944 - p. 2.

GUSBERG S.B. "Precursors of corpus carcinoma estrogens and adenomatous hyperplasia". A.J. Obst. and Gyn. 54 p. 905.

HENRY J.S. "The avoidance of untoward effects of estrogenic therapy in the Menopause" Canadian Med. Ass. J. 53 p. 31 - 1945.

HOWARD et GROSJEAN "Bilateral mammary carcinoma in the male coincident with prolonged stilbestrol therapy". Surgery 25 p. 303 - Fev. 1949.

JENSEN et OSTERGAARD "Clinical studies concerning the relationship of estrogens to the development of cancer of the corpus uteri". Am. J. Obst. and Gyn. t. 67 - Mai 1954.

LACASSAGNE A. "Les cancers hormonaux" Paris Médical 24 Fév. 1951 - p. 101.

LIPSCHUTZ, INGLESIA, VIRGILS "Régression du fibrome expérimental et résistance des formations tumorales épithéliales dans la carence hormonale folliculaire". C.R. et Mém. de la Sté de Biologie 130 p. 1536 - 1939.

LLOYD et LOBOTSKY "Serum antidiuretic substances and urinary corticosteroid in human". J. Clin. Endocr. 10 p. 318 - 1950.

IOEB L. "Further investigations on the origin of tumors in mice. Internal secretion as a factor in the origin of tumors". J. Med. Research Bost. 1919-20 t. 40 - p. 477.

IORREUX, GAUTIER, DEVAMBEZ "Cancer du corps utérin sur fibrome après radiothérapie et oestrogénothérapie". Echo méd. du Nord 1951 - p. 414.

Mc CLURE et HIGGINS "Bilateral carcinoma of male breast after estrogen therapy" J.A.M.A. 146 n° 1 - 5 Mai 1951.

Mc EUN "Folliculine et Cancer" Actualités scientif. et Industr. 605 - p. 365 - 1938.

MAZABRAUD "Rhumatisme et Cancer ou des interférences thérapeutiques". Revue du Rhumatisme Janv. 1953 - p. 46.

MORICARD R. "De la formation expérimentale des tumeurs fibreuses utérines et extra-utérines chez la femelle de cobaye". Actualités Gynécologiques 1953 - p. 251.

MURRAY W.S. "Ovarian secretion and tumor incidence". J. Cancer Research 12 p. 18 - Mars 1928.

NOVACK E. et YUI E. "Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus" Am. J. Obst. and Gyn. 32 p. 674 - 1936.

PARSONS et Mc CALL "The role of the estrogenic substances in the production of malignant mammary lesions". Surgery t. 9 p. 780 - 1941.

POLICSSON E., MATHIEU J. et HAOUR P. "Etude de la cytologie vaginale dans les seins douloureux". Gyn. et Obst. 50 p. 260 - 1951.

REIMANN - HUNZIKER G. "Brustdrüsenkarzinom nach Ovocyclinbehandlung eines prostatakarzinoms". Helvetica chirurg. Acta 15 p. 242 - 1948.

RIEM H. et STOLL P. "Körpuskazinom nach 17 jähriger Follikel-hormon-medikation". Geburtshilfe und Frauenheilkunde t. 12 - Nov. 1952.

RUDIER M. "Sur le traitement du cancer du sein". Mém. de l'Acad. de Chirurg. 74 p. 402 - 1948.

STOKES, MALCOLM E. "The Association of estrogenic administration and adenocarcinoma of the endometrium". West J. Surg. Sept. 1948 - p. 494.

VASS A. "Occurrence of uterine fundus carcinoma after prolonged estrogen therapy". Am. J. Obst. and Gyn. t. 58 p. 748.

VOKIER R. "Thérapeutique hormonale en gynécologie et obstétrique" 1954 (Masson & Cie - Edit.)

WALIET M. "L'hyperfolliculinie. Etude clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique". Thèse Paris 1945 n° 760 Imp.

WARREN "The relation of chronic mastitis to carcinoma of the breast". Surg. Gyn. and obst. 71 - p. 257 - Sept. 1940.

WAY S. "The aetiology of carcinoma of the body of the uterus". J. Obst. Gyn. Brit. Empire t. 61 - Fév. 1954.

WEIL M.P. et SICHERE R. "Note préliminaire sur les implantations sous-cutanées de comprimés d'hormones génitales dans les états rhumatismaux". Rev. du Rhumatisme 2 Fév. 1948 - p. 33

WITHERSPOON "The estrogenic principle, the common etiological factor of endometrial hyperplasia, uterine fibroids and endometriosis". Surg. Gyn. and Obst. 61 p.743 1935.

ZARA M. "Traitement hormonal des métastases des cancers du sein". Presse méd. 28 Août 1954 - p. 1178.

